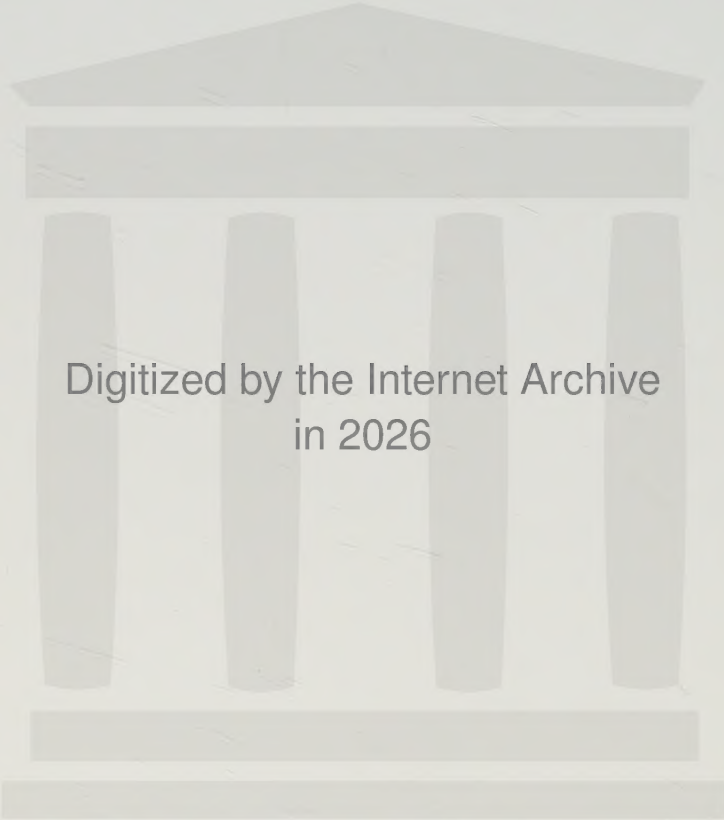


Klinische und histologische Befunde beim Keratoconus

Christiane Nowak

1980



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548319_0024

Aus der Augenklinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. O.-E. Lund

"KLINISCHE UND HISTOLOGISCHE BEFUNDE BEIM KERATOCONUS"

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Christiane Nowak

aus

Berlin

1980

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. F.H. Stefani

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. O.-E. Lund

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 02. Oktober 1980



Inhaltsverzeichnis

Seite

1.	Einleitung	1
2.	Fragestellung	4
3.	Material	5
4.	Klinische Befunde	6
4.1.	Altersverteilung	6
4.2.	Krankheitsdauer	7
4.3.	Geschlechtsverteilung	8
4.4.	Keratoconusform	8
4.5.	Familiärer Keratoconus	9
4.6.	Begleiterkrankungen	9
4.7.	Behandlung	10
4.8.	Operative und postoperative Komplikationen	11
5.	Pathologisch-anatomische Befunde	13
5.1.	Mikroskopische Befunde beim chronischen Keratoconus	13
5.1.1.	Das Hornhautepithel	13
5.1.2.	Bowman'sche Membran	17
5.1.3.	Substantia propria der Hornhaut	20
5.1.4.	Descemet'sche Membran	25
5.1.5.	Endothel	28
5.2.	Mikroskopische Befunde beim akuten Keratoconus	30
5.2.1.	Das Hornhautepithel	30
5.2.2.	Bowman'sche Membran	30
5.2.3.	Substantia propria der Hornhaut	31
5.2.4.	Descemet'sche Membran	35
5.2.5.	Endothel	38
6.	Histochemische Befunde	39
7.	Diskussion	40

1. Einleitung.

Der Begriff Keratoconus bedeutet wörtlich übersetzt Hornkegel und bezeichnet eine kegelförmige Hornhautvorwölbung. In der Vergangenheit wurden auch Bezeichnungen wie Cornea conica ochlodes, Staphyloma conicum pellucidum und Hyperkeratosis verwendet (Hirschberg 1887). Ruete schreibt in seinem Lehrbuch der Ophthalmologie von 1845, daß diese Erkrankung zu den unbekanntesten des Auges gehöre und in jedem Alter, ja selbst beim Foetus vorkommen könne. Seine klinische Beschreibung, die ohne Spaltlampenbefund erfolgte, sei hier wiedergegeben, weil sie eindrucklich das Krankheitsbild beschreibt:

"Bei der stets sich langsam entwickelnden Hyperkeratosis nimmt die durchsichtig bleibende Hornhaut die Form eines an seiner Spitze sehr abgestumpften Kegels an und bekommt dadurch eine Höhe, die, um ein bis zwei Linien stärker als natürlich ist, hervorragt." - "Die Spitze des Kegels nimmt, solange sie klar bleibt, einen eigentümlichen Glanz an, weil sie, etwas von der Seite betrachtet, ein in die Breite gezogenes Spiegelbild der leuchtenden Objekte reflektiert. Vielleicht wird dieser Glanz aber noch erhöht durch die von Brewster nachgewiesenen facettenartigen Unebenheiten der Oberfläche, die zugleich die Ursache sind, weshalb ein vorgehaltenes Licht mehrere Spiegelbilder der Hornhaut liefert und der Kranke das Licht oder ein anderes leuchtendes Objekt mehr- oder vielfach sieht. Wegen der Zunahme der Wölbung wird der Kranke allmählich immer kurzsichtiger, und zuletzt erscheinen ihm alle Gegenstände trübe und neblig. Komplikationen sind bei dieser Krankheit nicht selten, zum Beispiel mit Amaurosis, Cataract." Er beendet seine Ausführungen mit der Feststellung, daß die bisher angestellten Untersuchungen nicht ausreichen, um das Wesen dieser Erkrankung aufzuhellen, über das viele Hypothesen vorlägen.

In dem bereits zehn Jahre nach Entwicklung der Spaltlampeneinrichtung (Gullstrand) veröffentlichten Atlas der Spaltlampenmikroskopie des lebenden Auges durch Vogt sind zahlreiche klinische Details bekannt, wie Fleischer'scher pigmentierter Cornealring im Hornhautepithel, deutliche Hornhautnerven im Stroma, vertikale Linien in der Ebene vor der Descemet'schen Membran (sogenannte Keratoconus-Spaltlinien bzw. Parenchymspalten) und grobe weiße Trübungsstreifen im Bereich der Bowman'schen Membran mit geknicktem und gebogenem Verlauf auf der Kegelspitze. Auch die Tatsache der Vererbungsmöglichkeit und der Kombination mit anderen Anomalien, insbesondere aus dem Atopie-Formenkreis, sind jetzt schon bekannt. Vogt beschreibt auch bereits die Beobachtung einer verdickten Descemet'schen Membran.

1965 überblickt Duke-Elder in seinem Handbuchbeitrag über den Keratoconus zusätzliche Informationen über begleitende Allgemeinerkrankungen, wobei kongenitale mesenchymale Prozesse verstärktes Interesse gefunden hatten. Daß der Keratoconus, wie Amsler (1937, 1938) betonte, viel häufiger als allgemein angenommen wird, unerkannt und nicht progressiv als abortive Form (forme fruste) vorkommt, ist inzwischen gesichert.

Histologische Untersuchungen stammen von Salzmann (1907), Erdmann (1910), Fleischer (1913), Uhthoff (1916), Vogt (1937 - 39), Terry und Chisholm (1940), Hervouet (1954, 1958), Thomas (1955), Chi et al. (1956), Wollensack (1961), Jakus (1961), Hogan und Zimmerman (1962), Teng (1963), Buddecke und Wollensack (1966), Mc Tigue (1967), Hervouet et al. (1958, 1967), Wolter et al. (1968), Slusher et al. (1968), Göttinger und Auböck (1970), Pataa (1970), Pouliquen et al. (1970), Robert et al. (1970), Pouliquen et al. (1971), Fanta (1971), Göttinger et al. (1971), Pouliquen

et al. (1972), Maréchal-Courtois und Prijot (1974) sowie Stone et al. (1976).

Die lichtmikroskopischen Befunde zeichnen sich durch Epithelveränderungen, Läsionen im Bereich der obersten Hornhautstromalamelle (Bowman'sche Membran), Verdünnungen des Stromadurchmessers im zentralen Bereich und bei akutem Keratoconus durch Rupturen der Descemet'schen Membran aus. Die Deutung dieser Befunde ist sehr unterschiedlich. Histochemische Untersuchungen mit Hinweisen auf eine Störung im Stoffwechsel der Kittsubstanz sind bisher nicht bestätigt. Elektronenmikroskopische Befunde der letzten Jahre haben teilweise widersprüchliche und wenig weiterreichende Befunde erbracht. Die Kollagenfibrillen erschienen normal, vermutete Änderungen der Stoffwechselaktivität der Keratocyten sind bisher ebensowenig wie eindeutige Kollagentypisierungen bekannt.

Die Festigkeitskonstante der Hornhaut beim Keratoconus ist gegenüber normalen Hornhäuten reduziert, und die Kollagenquerverbindungen unterscheiden sich wesentlich von denen normaler Corneae (Nash et al. 1979).

Neuere klinische Befunde haben gezeigt, daß der Verdünnungsprozeß im Hornhauttransplantat nach der Keratoplastik auch im Verlauf von 10 Jahren nicht wieder auftritt (Ruben et al., 1979).

Erste Hornhautendothel-mikroskopische Untersuchungen (Laing et al. 1979; Neubauer, persönliche Mitteilung 1980) zeigen einen gewissen Pleomorphismus mit Verlust der hexagonalen Form der Endothelien im Konusbereich.

2. Fragestellung.

Zahlreiche Hypothesen beziehen sich auf epitheliale und oberflächliche Hornhautstromaveränderungen; eine systematische Untersuchung im Bereich der tieferen Hornhautschichten fehlt, obwohl zahlreiche andere Krankheitsbilder mit oberflächlichen Stromavernarbungen und Epithelveränderungen sich ursächlich in den hinteren Hornhautschichten abspielen.

Klinisch kann biomikroskopisch häufig eine vertikale Linienvorbildung an der Hornhaurückfläche beobachtet werden (sogenannte Keratoconusspaltlinien bzw. Parenchymspalten), die ursächlich nicht geklärt sind. Andererseits sind morphologisch Hornhautstromaveränderungen beschrieben, wie gewellte bzw. Z-förmige Anordnung der Hornhautlamellen (Göttinger und Auböck, 1970), die klinisch ausgeprägte Veränderungen hervorrufen müßten, bisher aber nicht beobachtet wurden.

In letzter Zeit richtet sich das Interesse der Grundlagenforschung auch auf die Bindegewebstypisierung beim Keratoconus. Nachdem kaum histologische Untersuchungen eines größeren Materials mit den Variationsmöglichkeiten beim Keratoconus vorliegen, ist eine solche Untersuchung für die Deutung histochemischer bzw. biochemischer Untersuchungen notwendig, solange das gesamte Trepanat für die Analyse verwendet werden muß und damit kein Gewebe für histopathologische Untersuchungen verbleibt.

Gleichzeitig sollen ungewöhnliche morphologische Beobachtungen wie die Ablagerung von Amyloid in der Hornhaut beim Keratoconus (Mc Pherson und Kiffney, 1968) und das vermehrte Auftreten sogenannter Oxytalanfasern im subepithelialen Bereich (Garner, pers. Mitteilung 1977) kontrolliert werden.

3. Material.

Die Untersuchung stützt sich auf 98 Patienten, bei denen zwischen 1974 und 1977 wegen eines Keratoconus eine Keratoplastik durchgeführt worden war.

Von diesen Patienten wurden die Krankenblattaufzeichnungen ausgewertet, und die histo-pathologischen Veränderungen am entnommenen Hornhauttrepanat festgehalten. Für die histologische Untersuchung lagen Paraffinschnitte der meist Formalin- und nur in Ausnahmefällen Glutaraldehyd-fixierten Hornhäute vor. Von allen Geweben wurden nach den von Romeis (1968) angegebenen Methoden Hämatoxylin-Eosin- (H.E.) und PAS-Färbungen sowie Masson-Trichrom- nach Goldner, Congorot- und Berlinerblau-Reaktionen gefärbt. Außerdem wurden die Kresylviolett-Färbung nach Luna (1968), die colloidale Eisenreaktion ohne Hyaluronidaseeinwirkung und zusätzlich eine Axon-Imprägnation nach Kelemen (1965), sowie der Nachweis der sogenannten Oxytalanfasern nach Fullmer und Lillie (1958) angefertigt.

Von je zwei Trepanaten mit einem chronischen Keratoconus ohne Morbus Down, mit Morbus Down und von zwei Hornhäuten bei akutem Keratoconus wurden von Epon-eingebettetem Gewebe Dünnschnitte mit Uranylacetat und Bleicitrat kontrastiert, die für die elektronenmikroskopische Untersuchung verwendet wurden.

4. Klinische Befunde.

4.1 Altersverteilung.

Tabelle 1 gibt die Altersverteilung der Patienten wieder. Der Häufigkeitsgipfel liegt im dritten Lebensjahrzehnt. Mehr als drei Viertel aller Patienten wurden vor dem 40. Lebensjahr operiert.

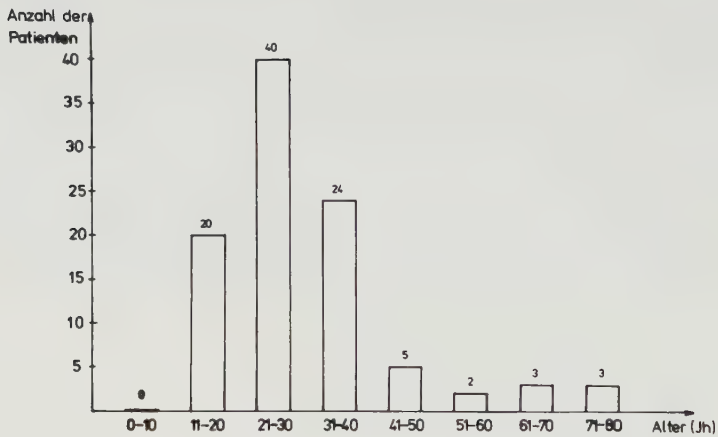


Tabelle 1: Altersverteilung der Patienten mit Keratoconus zum Zeitpunkt der Operation (in einem Fall fehlte die Altersangabe).

4.2. Krankheitsdauer.

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Zeitdauer zwischen dem ersten Auftreten der Beschwerden durch den beginnenden Keratoconus und der Operation. 48,4 % der Patienten hatten eine Krankheitsdauer von bis zu 5 Jahren.

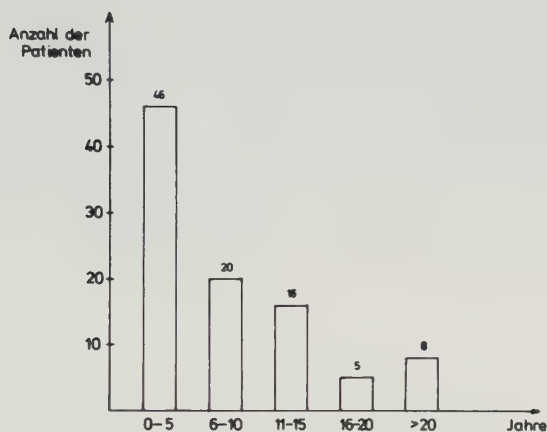


Tabelle 2: Krankheitsdauer zwischen dem Auftreten von Beschwerden bis zur Keratoplastik.

Schlüsselt man die in Tabelle 2 aufgeführten Patienten mit einem Beschwerdebild von 5 Jahren und weniger auf (vgl. Tabelle 3), so fällt auf, daß von diesem 63 % innerhalb der ersten 2 Jahre operiert wurden.

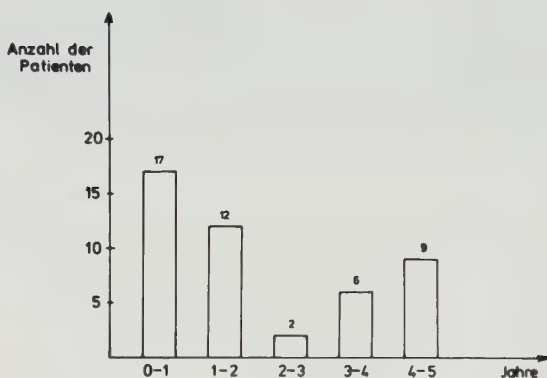


Tabelle 3: Aufschlüsselung der in Tabelle 2, Spalte 1, aufgeführten Patienten mit einer Krankheitsdauer von bis zu 5 Jahren.

4.3. Geschlechtsverteilung.

Von den 98 Patienten waren 45 Frauen (54 %) und 53 Männer (56 %).

4.4. Keratoconusform.

Bei 72 Patienten bestand ein chronischer Keratoconus, 35 zeigten eine akute bzw. rasch progrediente subakute Form. Bei 70 Patienten bestand beidseits ein Keratoconus und bei 22 war die Erkrankung einseitig vorhanden, wobei 5 mit einem chronischen Keratoconus auf dem einen Auge eine forme fruste am anderen zeigten. In einem Fall lag

ein Keratoglobus vor. Ein Keratotorus wurde nicht beobachtet.

4.5. Familiärer Keratoconus.

Bei 12 Patienten waren Angaben über Keratoconusfälle in der Verwandtschaft gemacht worden. Einmal hatte ein Keratoconus bei einem Großelternteil vorgelegen. Bei 2 Patienten waren ein Onkel bzw. eine Tante erkrankt. In 5 Fällen war den Patienten die Erkrankung eines Elternteils bekannt. Bei 2 weiteren waren Geschwister erkrankt, und in 2 Fällen trat die Erkrankung bei den Kindern der Patienten auf.

4.6. Begleiterkrankungen.

Die bei der Anamneseerhebung festgehaltenen Begleiterkrankungen sind in Tabelle 4 aufgeführt. Reine Altersveränderungen wie Hypertonus oder Herzinsuffizienz wurden nicht mit erfaßt. Bei 22 Patienten wurden auffällige Allgemeinerkrankungen festgestellt, wobei 14 genetisch fixierte, bzw. familiär gehäuft auftretende Erkrankungen zeigten. In 8 Fällen hatte ein Morbus Down bestanden, in einem Fall ein Turner-Syndrom, 4 Patienten litten unter Veränderungen aus dem Atopie-Formenkreis und ein Patient an einer Psoriasis.

Morbus Down	8
Atopie-Formenkreis	4
Psoriasis	1
Myositis	1
Rachitis	1
Turner-Syndrom	1
Zwergwuchs	1
Schwerhörigkeit	1
Geistige und körperliche Behinderung seit Geburt	1

Tabelle 4: Begleiterkrankungen bei Keratoconus

4.7. Behandlung.

47 Patienten waren mit Haftschaalen versorgt worden und kamen wegen Schwierigkeiten beim Tragen dieser Haftschaalen zur Operation. In 2 Fällen wurde eine Thermokaute-
risation vor der Keratoplastik versucht worden. Alle Keratoplastiken wurden als perforierende optische Keratoplastik angelegt. Mit Ausnahme eines Falles waren alle Hornhäute vor der Operation avasculär; in diesem einen Fall fanden sich oberflächliche Vaskularisationen, die auf eine Keratitis im Kindesalter zurückgeführt wurden.

Die perforierende Keratoplastik wurde in der Regel in Lokalanästhesie mit Bulbus- und Facialis-Akinesie durch-

geführt. Die Trepanatgröße lag zwischen 6 und 7,5 mm Durchmesser. Als Nahtmaterial wurde 10 x 0 Nylon für 4 Stützfäden und eine fortlaufende Schlangennaht verwendet. Die Spenderhornhaut war in allen Fällen Frischmaterial.

Postoperativ erfolgte eine lokale Antibiotikabehandlung, und vom 4. - 5. postoperativen Tag an wurden zusätzlich Corticosteroide lokal gegeben.

4.8. Operative und postoperative Komplikationen.

In keinem Fall kam es intraoperativ zu Komplikationen; Iris- oder Linsenverletzungen (alle Augen waren linsenhaltig) kamen nicht vor.

Abgesehen von einer Panophthalmitis durch Pyocyaneus-Infektion, die zur Enucleation des infizierten Bulbus führte, trat in keinem Fall eine so schwere Komplikation auf, daß das Auge als Ganzes gefährdet war. Im einzelnen sind die postoperativen Komplikationen in Tabelle 5 aufgeführt.

Panophthalmitis	1 (Enucleation)
Immunreaktionen	4
Gefäßeinsprossungen	9
Parenchymtrübungen	4
Stufenbildung	2
Epithelödem	1

Tabelle 5: postoperative Komplikationen nach Keratoplastik wegen Keratoconus

Wie aus Tabelle 5 hervorgeht, handelte es sich bei den übrigen postoperativen Komplikationen um lokale Hornhautveränderungen; Sekundärglaukome, Linsentrübungen oder postoperative Pupillenstarre in Mydriasis wurden nicht beobachtet.

Bei 4 Patienten wurde wegen postoperativer Trübung des Transplantates eine zweite Keratoplastik durchgeführt.

Angaben über den postoperativen Visus bzw. den postoperativ bestehenden Astigmatismus können wegen der bestehenden Weiterbetreuung der Patienten in der späten nachoperativen Phase durch den Augenarzt am Heimatort nicht gemacht werden. Der frühe postoperative Visus und Astigmatismus haben keinen endgültigen Aussagewert.

5. Pathologisch-anatomische Befunde.

Im Gegensatz zu Hornhauttrepanaten mit degenerativen, narbigen bzw. dystrophischen Veränderungen zeichnen sich die fixierten Hornhautscheiben der Keratoconus-Patienten makroskopisch häufig durch eine auffallende Verringerung der Gewebefestigkeit aus; besonders deutlich wird dies an der Hornhauatrückfläche, die bei Trepanaten mit anderen Grundleiden normal gewölbt und glatt bleibt, während sie bei vielen Keratoconus-Trepanaten erhebliche Verwerfungen und Faltenbildungen zeigt. Nur an einem Trepanat konnten an der Hornhauatrückfläche des fixierten Präparates noch die vertikalen Streifenbildungen erkannt werden. In diesem Fall war die Rigidität des Gewebes normal.

5.1. Mikroskopische Befunde bei chronischem Keratoconus.

5.1.1. Das Hornhautepithel.

Das Hornhautepithel, das normalerweise einen regelmäßigen fünfschichtigen Zellaufbau zeigt, wies in 55 von 72 Fällen Unregelmäßigkeiten der Zellschichtung auf, wobei besonders in den zentralen Abschnitten der Trepanate (was der Kegelspitze und damit in den meisten Fällen dem Hornhautzentrum entspricht) die Schichtung auf 2 - 3 Zellagen reduziert war. Nur 5 Trepanate zeigten ein umgekehrtes Verhalten, d.h. in den zentralen Trepanatabschnitten fand sich eine Vermehrung der Anzahl an Zellagen bis zu 8. Pyknotische Epithelien wurden in 5 Fällen beobachtet. Oberflächenverhornungen des normalerweise hier liegenden nicht-verhornenden

Epithels kamen nicht vor. Ein Ödem der Basalzellen zeigte sich in 20 Fällen; einer von diesen wies eine Keratopathia bullosa auf.

Im Epithel der Trepanat-Peripherie zeigte sich als einzige häufige Veränderung eine auffallende Vakuolisierung der Zellkerne der Basalzellen (vgl. Abb. 1); in der H.E.-Färbung handelte es sich um meist optisch leer erscheinende intranukleäre Vakuolen, die dem Bild geschwollener Nukleolen ähnelten. In einem Fall färbte sich der Vakuoleninhalt in der PAS-Färbung deutlich positiv an.

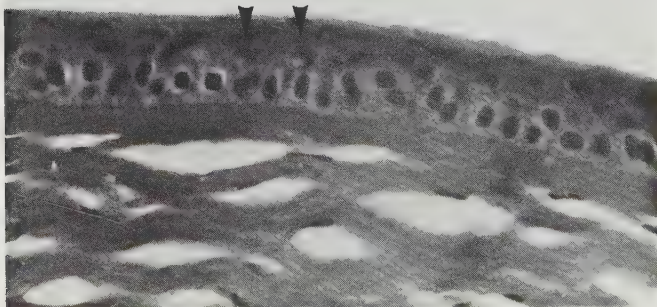


Abb. 1: Intranukleäre Vakuolenbildung im Epithel der Trepanatperipherie (Hämatoxylin-Eosin-Färbung).

Diese intranukleären Vakuolen korrelierten nicht mit acht Fällen, in denen eine auffallende Mitosehäufigkeit im Epithel angetroffen wurde.

Zwischen den Basalzellen fanden sich in 26 Fällen mononukleäre Zellen eingelagert, die lymphozytären Zellelementen glichen, wie sie in dieser Lokalisation normalerweise vorkommen. Das Auftreten dieser Zellen korrelierte nicht mit dem Alter der Patienten. Leukozyten wurden nicht beobachtet, ebenso keine Mastzellen, auf die wegen der Beziehungen zum Atopie-Formenkreis besonders geachtet wurde.

Die normalerweise $0,05\ \mu$ dicke Basalmembran des Epithels wurde nicht ausgemessen. Eine besonders auffallende Verdickung bestand in 4 Fällen. Basalmembranleistenbildungen (im Sinne einer sogenannten Landkartenkeratopathie) wurden nicht beobachtet.

Ein positiver Nachweis von Oxytalanfasern unter dem Epithel in der Ebene der Basalmembran fand sich nur einmal.

Eisenablagerungen im Sinne eines Fleischer'schen Cornealringes wurden in 40 Fällen im Hornhautepithel nachgewiesen. Das Eisen lag ausschließlich intrazellulär. Der Bereich der Einlagerungen war teilweise eng umgrenzt (Abb. 2) und zeigte eine Betonung in den Basalzellen mit einer Verringerung des eingelagerten Eisens in den oberen Zellschichten.



Abb. 2: Umschriebene Eisenablagerung im Epithel der Hornhaut bei Keratoconus im Sinne eines Fleischer'schen Cornealringes.

In anderen Fällen zeigte sich eine quantitativ geringere Einlagerung von Eisen im Zytoplasma der Zellen, die jedoch eine breitere Zone erfaßte und allmählich gegen die nicht eisenbeladenen Epithelzellen langsam abnahm. Hierbei wurde in einem Fall eine vakuoläre Eisenablagerung in einer Epithelzelle gefunden, während sonst das Eisen diffus über das Zytoplasma der Zellen verstreut war (Abb. 3). Im gleichen Fall zeigte sich eine umschriebene Eisenablagerung im Kern einer Epithelzelle (Abb. 3).

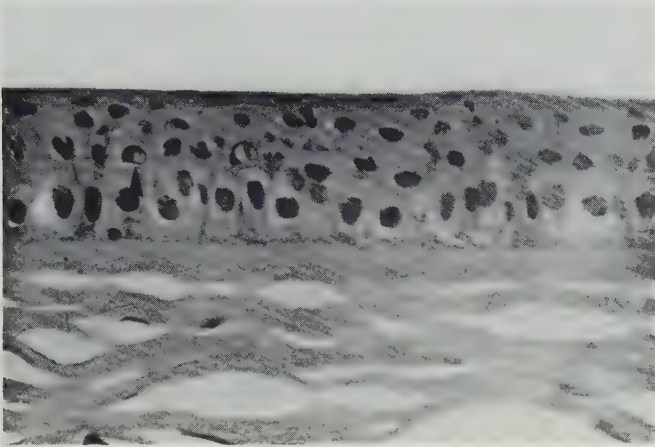


Abb. 3: Intraepitheliale Eisenablagerung bei Fleischer'schem Cornealring mit vakuolärer Einlagerung in einer Epithelzelle und intranukleärer Eisenablagerung in einer anderen Epithelzelle.

Die unterschiedliche Anordnung des Fleischer'schen Cornealringes korrelierte weder mit der Dauer der Erkrankung noch mit dem Alter der Patienten. Auch in den Fällen, in denen ein Fleischer'scher Cornealring nicht nachweisbar war, ließ sich keine Korrelation feststellen.

.1.2. Bowman'sche Membran.

Die obere Kollagenschicht des Hornhautstromas wird als Bowman'sche Membran bezeichnet und zeichnet sich von

den übrigen kollagenen Stromaanteilen dadurch aus, daß hier Keratozyten vollständig fehlen. Bis auf die schmalen Nervendurchtrittsöffnungen handelt es sich um eine geschlossene Kollagenschicht, die sich elektronenmikroskopisch kaum vom übrigen Kollagen unterscheidet. Färberisch verhält sich die Bowman'sche Membran anders als das übrige Stroma; sie ist mit Kresylviolett weniger metachromatisch als das übrige Hornhautstroma und färbt sich in der PAS-Färbung ebenso wie in der HE-Färbung weniger gut an. Auch pathologisch-anatomisch unterscheidet sich das Verhalten der Bowman'schen Membran vom übrigen Stroma, z.B. bei der bandförmigen Keratopathie, bei der Kalkeinlagerungen praktisch ausschließlich die Bowman'sche Membran betreffen können, während das übrige Stroma frei von Kalk ist.

In unseren Fällen fanden sich Defekte der Bowman'schen Membran in 58 Fällen. Diese Defekte reichten von schmalen Lückenbildungen, kaum größer als die Durchtrittsstellen der Hornhautnerven, bis zu weitgehend fehlender Bowman'scher Membran in einem Fall und vollständigem Fehlen der Membran (möglicherweise angeborene Defektbildung) in einem weiteren Fall. In 14 Fällen fanden sich keine Defekte der Bowman'schen Membran. Im Bereich kleinerer Defekte sah man teilweise eine Zellvermehrung, wobei es sich meist um ovale Zellen mit eher ovalem und relativ chromatindichtem Kern handelte. In der PAS-Färbung zeigten sich an den Rändern unregelmäßige Verdünnungen der Bowman'schen Membran zur Stromaseite hin, bzw. Kondensationen eines PAS-positiven Materials am Boden des Defektes (Abb. 4).

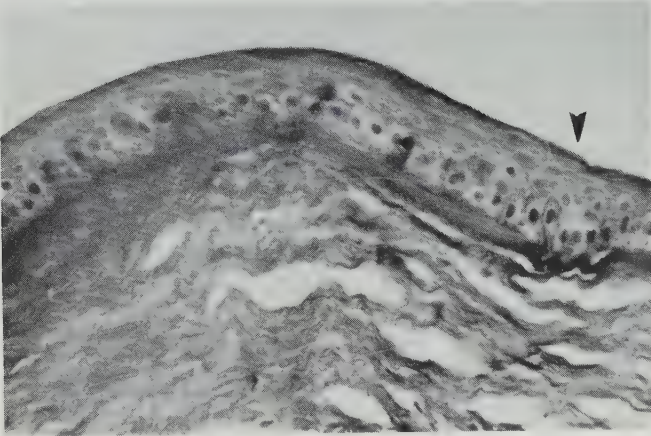


Abb. 4: Defekte der Bowman'schen Membran mit umschriebener Kondensation eines PAS-positiven Materials am Boden eines Defektes. PAS-Färbung.

Bei kleinen Defekten zeigten die basalen Epithelzellen eine auffallend zylindrische Form, so daß bereits bei schwachen Mikroskopvergrößerungen an den Epithelveränderungen die Defekte der Bowman'schen Membran aufgesucht werden konnten. Gleichzeitig traten die so veränderten Epithelzellen durch eine verstärkte Anfärbbarkeit ihres Zytoplasmas deutlich hervor.

Besonders im Bereich größerer Defektbildungen der Bowman'schen Membran fielen Einlagerungen eines unregelmäßigen Bindegewebes auf, das sich teilweise wie pilzförmig durch den Defekt drängte und in den Randpartien

zwischen Epithel und intakter Bowman'scher Membran abgelagert war. Ein breiterer subepithelialer Pannus bestand in 19 Fällen. Eine Vaskularisation oder entzündliche Infiltration des subepithelialen Pannus zeigte sich nicht. In 8 Fällen war die schüsselförmig abgesenkte Bowman'sche Membran von einem breiten Pannus überlagert, so daß der Gesamtquerschnitt der Hornhaut an dieser Stelle sich nicht von den Nachbarregionen unterschied. Der Anteil der Stromararefizierung wurde sozusagen durch den subepithelialen Pannus ersetzt. Der Anteil der Fibroblasten in dem Pannus wechselte von Fall zu Fall. In gleichem Maße wechselte der Gehalt an sauren Mucopolysacchariden, die mit der kolloidalen Eisenfärbung nachweisbar waren. Je zellreicher ein Pannus war, umso mehr saure Mucopolysaccharide ließen sich nachweisen. Eine gleiche Korrelation bestand im Pannus mit dem Anteil der nachweisbaren Oxytalanfasern.

Verkalkungen der Bowman'schen Membran kamen in keinem Fall vor.

.1.3. Substantia propria der Hornhaut.

Die Schwierigkeit der mikroskopischen Beurteilung des Hornhautstromas liegt in der erheblichen Formveränderung der Hornhautscheibe nach der Trepanation und Fixierung; neben der oben beschriebenen, gegenüber einer normalen Hornhaut verringerten Rigidität des Gewebes, ist mit unterschiedlichen Quellungszuständen des Stromas besonders in den Randpartien zu rechnen, wenn Kammerwasser während der Trepanation in den Wundrand eindringt. Eine derartige Aufquellung des Stromas in den Randpartien des Trepanates war praktisch regelmäßig vorhanden. Auch Verwerfungen des Hornhautstromas mit wellenförmigem

Verlauf der Stromalamellen und Keratozyten zeigten sich regelmäßig. Teilweise ergaben sich hierdurch S- bzw. Z-förmige Anordnungen.

In 44 Trepanaten bestand eine deutliche Verschmälerung des Hornhautstromas im Kegelbereich, eine Beziehung zur Dauer der Erkrankung war nicht erkennbar. Die Stroma-rarefizierung betraf nicht in gleichem Maße die Keratozyten und die Kollagenfasern; in der Regel schien der Faseranteil stärker reduziert als der zelluläre Anteil. Reaktive vernarbende Vorgänge mit Fibroblastenvermehrung und Kollagenablagerungen wurden ausschließlich in den oberen Hornhautschichten gefunden. Narben in den tiefen Descemet-nahen Stromaanteilen traten nicht auf. In 12 Trepanaten bestand ein oberflächlicher auffälliger Keratozytenreichtum, der besonders ausgeprägt bei einer 23-jährigen Patientin ein Jahr nach Kauterisationsbehandlung des Keratoconus vorhanden war (Abb. 5).

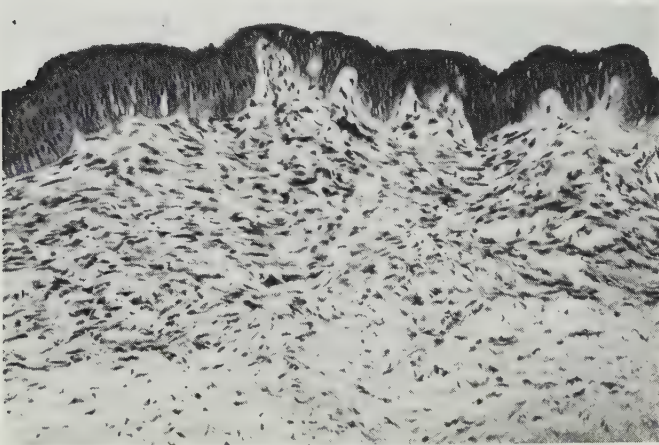


Abb. 5: Oberflächliche Fibroblastenproliferation im Hornhautstroma ein Jahr nach Kauterisationsbehandlung eines Keratoconus. HE-Färbung.

Kleine umschriebene facettenartige Fibroblastenproliferationen wurden im Bereich von Defekten der Bowman'schen Membran beobachtet. Ähnlich wie Fibroblastenproliferationen wurden zellarme, kollagenreiche Narben bei 10 Patienten beobachtet. Diese Narben unterschieden sich vom ortsständigen Hornhautkollagen durch ihre geringere Eosinophilie, Einlagerung von sauren Mucopolysacchariden und deutliche Oxytalanfasern (Abb. 6).

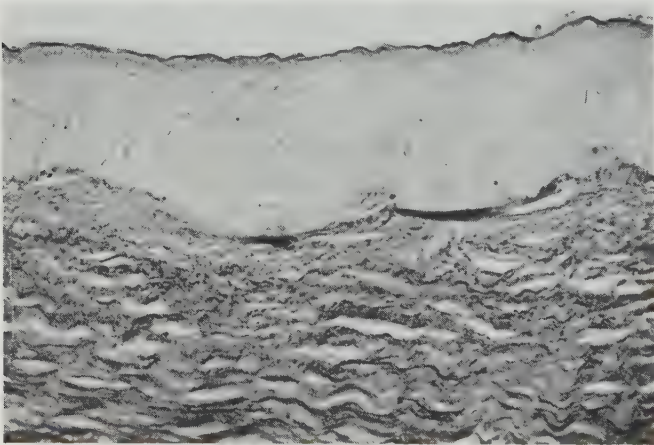


Abb. 6: Fokale oberflächliche zellarme Narbenareale im Hornhautstroma nahe Defektbildungen der Bowman'schen Membran. Kolloidale Eisenreaktion auf saure Mucopolysaccharide.

Eine überschießende Narbenkollagenbildung im Sinne eines Keloids bestand in keinem Fall. Die bereits oben erwähnte pannusartige Bindegewebsvermehrung, die zu einem Ausgleich der Stromararefizierung führte, lag in

jedem Fall oberhalb der meist erheblich fragmentierten Bowman'schen Membran und reichte wenig in das Hornhautstroma hinein. Elektronenmikroskopisch erschienen die Kollagenfasern des Hornhautstromas von regelrechter Dicke (Abb. 7).

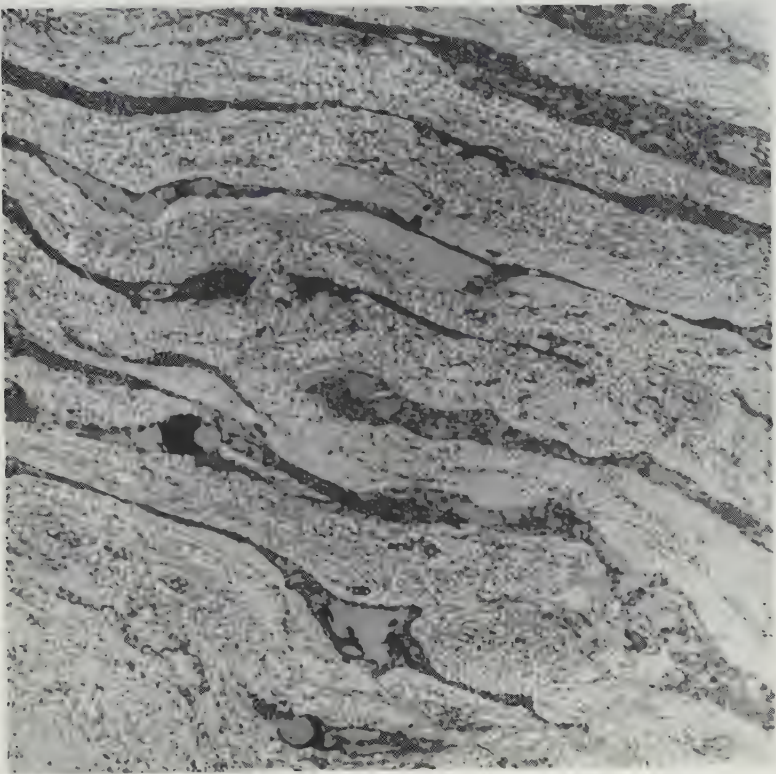


Abb. 7: Hornhautstromakollagen bei chronischem Keratoconus.

Fixierung: Glutaraldehyd.Osmiumnachfixierung.
Kontrastierung: Uranylacetat und Bleicitrat.

Die Keratozyten in den zentralen Hornhautabschnitten unterschieden sich von den Randpartien des Trepanats vielfach durch PAS-positive Granula im Zytoplasma; sie wurden in 34 Fällen mit chronischem Keratoconus beobachtet. Einmal zeigte sich ein Keratozyt mit einer eindeutigen Mitose.

Die beim Keratoconus häufig klinisch beobachteten vermehrten und verbreiterten Hornhautnerven zeigten, soweit sie sich durch Versilberungen darstellen ließen, keine Auffälligkeiten (Abb. 8).

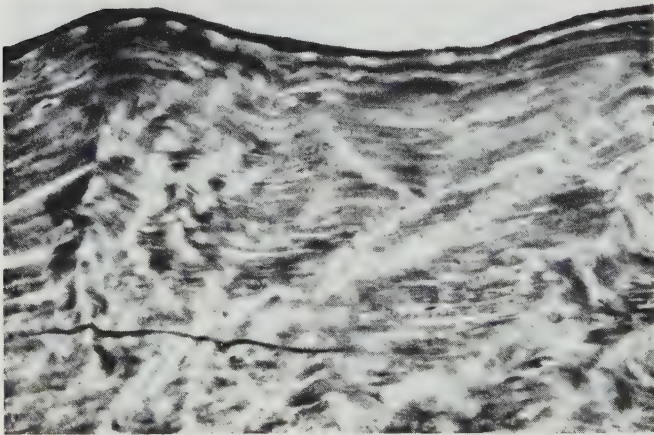


Abb. 8: Tief im Stroma liegender Hornhautnerv.
Kelemen'sche Versilberung.

Veränderungen der Metachromasie in der Kresylviolett-färbung zeigten sich lediglich in Narbenarealen, in denen sie fehlten.

1.4. Descemet'sche Membran.

Die Dicke der Descemet'schen Membran aller Fälle betrug im Mittel $4,4 \mu$. Die Dickenverteilung des gesamten Materials ist in Tabelle 6 dargestellt.

Dicke	Anzahl
2μ	1
3μ	22
4μ	37
5μ	28
6μ	6
7μ	2
9μ	1
14μ	1

Tabelle 6: Dicke der Descemet'schen Membran.

Die Dickenmessung erfolgte photographisch in der Mitte des Trepanates bei einer Papiervergrößerung von 350-fach.

Bei Patienten mit chronischem Keratoconus war das färbische Verhalten der Descemet'schen Membran und ihr morphologischer Aufbau lichtmikroskopisch in der Mehrzahl der Fälle völlig unauffällig. Einmal fand sich eine ange-deutete Rarefizierung. In einem anderen Fall stellten sich elektronenmikroskopisch an der Oberfläche der Membran schüsselförmige Aussparungen dar, die von Fibroblasten und Stromakollagenfasern ausgefüllt waren (Abb. 9).



Abb. 9: Schüsselförmige Aussparung der Oberfläche der Descemet'schen Membran, die ausgefüllt ist von Kollagenfasern des Hornhautstromas und Ausläufern eines Keratozyten.

Lichtmikroskopisch waren solche Aussparungen an der Oberfläche der Descemet'schen Membran nicht erkennbar gewesen; sie erschien immer glatt begrenzt gegen das Hornhautstroma.

Bei zwei Patienten mit dem klinischen Bild eines chronischen Keratoconus fanden sich mikroskopisch abgeheilte Defektbildungen der Descemet'schen Membran wie nach durchgemachten akuten Rupturen dieser Membran. In einem Fall einer älteren Patientin bestanden Exkreszenzen der Membran gegen die Vorderkammer hin, ähnlich wie sie bei Fuchs'scher Endotheldystrophie beobachtet werden. Diese Patientin war 61 Jahre alt. In einem anderen Fall lag gleichzeitig eine deutliche Verdickung der Membran mit einer in der PAS-Färbung deutlichen Schichtung vor. Besonders die oberflächlichen Membrananteile waren deutlich PAS-positiv, während die tieferen Abschnitte sich weniger deutlich anfärbten (Abb. 10).

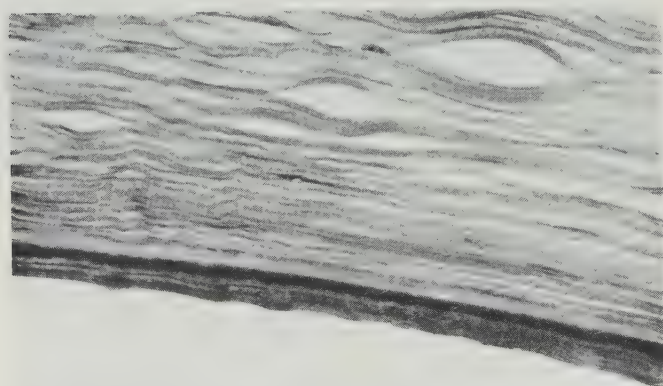


Abb. 10: Erheblich verbreiterte Descemet'sche Membran mit Schichtung. Die äußeren Membrananteile färben sich in der PAS-Färbung stärker an. Vergrößerung 350-fach.

5.1.5. Endothel.

Die Beurteilung des Endothels war wegen ausgedehnter faltiger Verwerfung des Trepanates in den meisten Fällen außerordentlich erschwert. Eine Abgrenzung zwischen traumatischen Läsionen während des Operationsablaufes, Veränderungen durch Verwerfung des Materials und echten pathologischen Zuständen war fast nicht möglich. Lediglich in Einzelfällen konnte mit Sicherheit eine Unregelmäßigkeit der Endothelzellen nachgewiesen werden.

Abb. 11 zeigt unterschiedliche Abstände zwischen den einzelnen Endothelzellen, was Größenunterschiede der Zellen anzeigt.

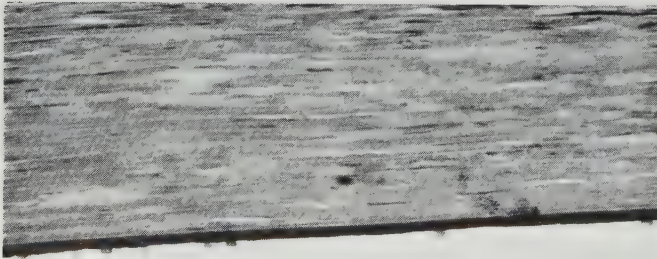


Abb. 11: Unregelmäßige Hornhautendothelzellen mit deutlichen Unterschieden der Zellgrößen. PAS-Färbung. 350-fache Vergrößerung.

In einer Bengalrosa-Anfärbung des unfixierten, frisch entnommenen Transplantates zeigt sich in der Aufsicht auf die Endothelzellen ebenfalls eine unregelmäßige Anordnung mit streifenförmigen Zonen, in denen zytoplasmareichere Zellen lagen.

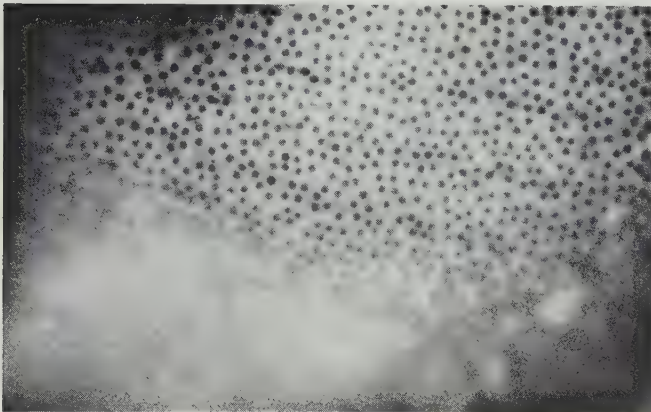


Abb. 12: Aufsicht auf das Endothel eines frisch mit Bengalrosa gefärbten Trepanates. Man erkennt streifenförmige Zonen größerer Zellen.

Das Zytoplasma der Zellen verhielt sich in der Hämatoxylin-Eosin-Färbung und PAS-Färbung sehr unterschiedlich; teilweise schien es vakuolär aufgelockert. In einem Fall fanden sich PAS-positive Granula im Zytoplasma der Zellen.

5.2. Mikroskopische Befunde beim akuten Keratoconus.

5.2.1. Das Hornhautepithel.

18 der 35 Fälle zeigten auffällige Unregelmäßigkeiten der Hornhautepitheldicke. Ebenso häufig fand sich ein Ödem der basalen Epithelzellen. Andere zytologische Veränderungen waren ausgesprochen selten; intrazelluläre vakuoläre Einschlüsse fanden sich nur zweimal, und ebenso selten waren pyknotische Zellen bzw. mehrkernige Epithelzellen. Echte bullöse Veränderungen mit Abhebung des Epithels stellten einen häufigen Befund dar (12 der 35 Trepanate).

Eine vermehrte Einlagerung von Rundzellen zwischen die basalen Epithelzellen wurde in 12 Fällen beobachtet. In keinem Fall bestanden echte Infiltrate.

In 4 Trepanaten war die Basalmembran deutlich verbreitert, und einmal zeigte sich eine Basalmembranleistenbildung wie bei sogenannter Landkarten-Keratopathie.

Ein subepithelialer, nicht vaskularisierter, degenerativer bindegewebiger Pannus lag in 9 Trepanaten vor; Oxytalanfasern lagen innerhalb des degenerativen Pannus in 4 Fällen vor.

Eine intrazelluläre Eisenablagerung im Hornhautepithel wurde in 13 Fällen nachgewiesen. Es verhielt sich hier ebenso wie im Epithel der oben beschriebenen chronischen Keratoconus-Fälle.

5.2.2. Bowman'sche Membran.

Wie bei den Patienten mit chronischem Keratoconus standen auch hier Defekte der Bowman'schen Membran im Vor-

dergrund (30 der 35 Trepanate). Große Lückenbildungen über weite Strecken bestanden in 24 Fällen, während 6 mal nur schmale Lücken aufgetreten waren.

Normalerweise mißt die Bowman'sche Membran 8 - 14 μ , wobei sie zur Peripherie hin etwas an Dicke zunimmt; in 3 Trepanaten bestand eine auffallende Versmälnerung der Bowman'schen Membran, während sie in zwei anderen Trepanaten deutlich verdickt erschien. Die bereits beim chronischen Keratoconus beschriebenen unregelmäßigen Verdünnungen der Bowman'schen Membran mit Kondensationen eines PAS-positiven Materials am Boden der Defekte waren hier ebenfalls nachweisbar. Auch das Verhalten des umgebenden Bindegewebes zeigte keine Unterschiede. Aufquellungen der Bowman'schen Membran bzw. des Narbengewebes innerhalb der Defektbildungen kamen nicht vor.

2.3. Substantia propria der Hornhaut.

Bestanden schon bei Trepanaten des chronischen Keratoconus Schwierigkeiten in der mikroskopischen Beurteilung des Hornhautstromas durch Rigiditätsänderung des Gewebes, so wurde diese Schwierigkeit bei Trepanaten von Patienten mit akutem Keratoconus noch erhöht; das Gewebe war sehr unterschiedlich aufgelockert, trotz Fixierung sehr weich und verschieblich.

Die mikroskopisch erfaßbaren qualitativen Veränderungen des Hornhautstromas ließen sich nicht wirklich vergleichen, weil die Zeitdauer zwischen der akuten Ruptur der Descemet'schen Membran und dem damit verbundenen Eindringen von Kammerwasser in das Stroma mit daraus resultierenden reaktiven Veränderungen bis zur Entnahme des Trepanates unterschiedlich lang gedauert hatte. In 23 Fällen hatte eine sickerkissenartige Imbibition des Horn-

hautstromas mit Hohlraumbildungen vorgelegen. In den übrigen Fällen waren Heilungsvorgänge bereits soweit fortgeschritten, daß diese Aufquellung nicht mehr bestanden hatte.

Eine Perforation der Hornhaut lag in keinem Fall vor.

In allen Fällen, in denen Aufquellungen des Stromas bestanden, waren die sickerkissenartigen Räume zunächst optisch leer bzw. mit einigen histiozytenartigen Zellen angefüllt. Mit der Kresylviolett-färbung und der Oxytalanfaserfärbung stellte sich jedoch immer in diesen Räumen ein feinfädiges, metachromatisches Material dar, das in den Randpartien der angrenzenden Stromalamellen ebenfalls angereichert wurde. In Abb. 13 und 14 sind diese Veränderungen des Stromas dargestellt.

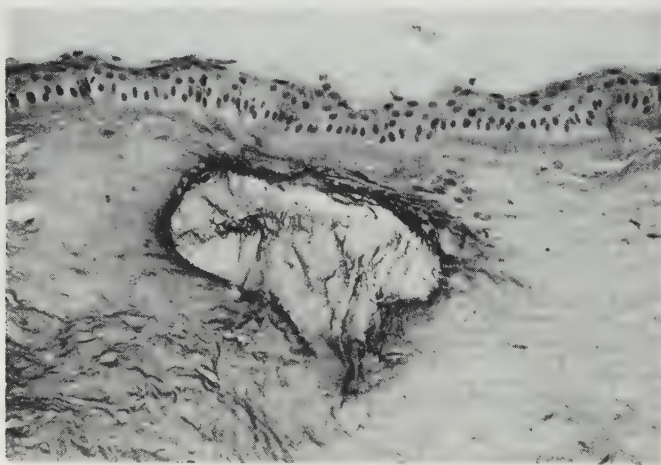


Abb. 13: Sickerkissenartige Hohlraumbildung im vorderen Hornhautstroma mit feinfädigem Material. Oxytalanfaserfärbung.

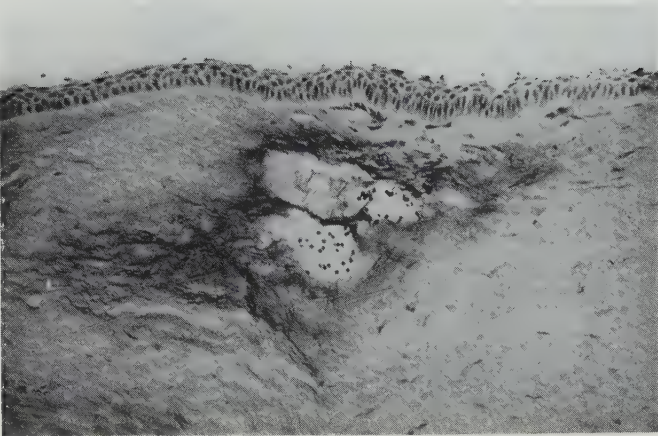


Abb. 14: (gleicher Fall wie Abb. 13)

Feinfädiges metachromatisches Material im
Lumen des Hohlraumes zusammen mit histio-
zytenartigen Zellen. Kresylviolett-färbung.

Die einsetzenden Heilungsvorgänge sind mit einer Pro-
liferation von typischen Fibroblasten verbunden
(Abb. 15).

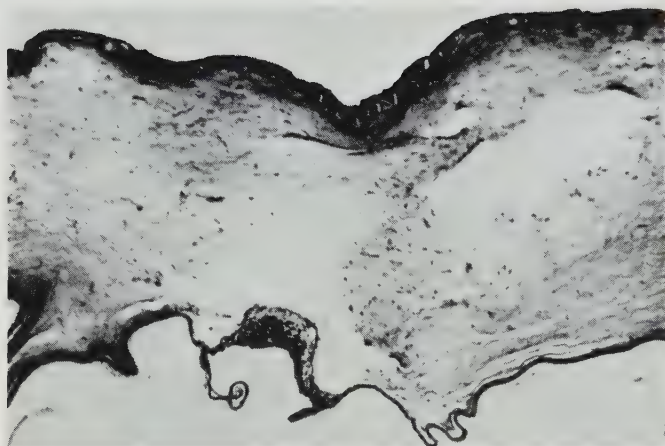


Abb. 15: Typische Fibroblastenproliferation bei akutem Keratoconus. HE-Färbung.

Solche Fibroblastenproliferationen fanden sich frühzeitig über dem Defekt der Descemet'schen Membran und später an den sickerkissenartigen Auflockerungszonen. Untergänge von Keratozyten wurden nur in einem Fall mit ausgedehnter spongiöser Auflockerung des Stromas beobachtet. Dabei zeigten sich Freisetzungen von PAS-positiven Granula aus dem Zytoplasma dieser Zellen. Das Ausmaß der Faserbildung im Bereich der Fibroblastenproliferationen war abhängig von der Dauer zwischen Eintritt des akuten

Ereignisses und der Trepanatentnahme. In einigen Fällen waren schließlich keine Hohlraumbildungen im Hornhautstroma mehr nachweisbar; es bestanden lediglich zell-dichte und unterschiedlich faserreiche Fibroblastenansammlungen. Rundzellinfiltrate im Sinne einer chronisch entzündlichen Reaktion auf den Einstrom des Kammerwassers wurden nur in einem Fall beobachtet.

Im Gegensatz zu den Befunden an Trepanaten mit chronischem Keratoconus fanden sich in diesem Material häufiger echte Descemetfaltenbildungen, die von Stromafibroblastenproliferationen angefüllt wurden.

Auch in diesen Trepanaten wurden keine sicheren reaktiven Veränderungen der Hornhautnerven beobachtet.

2.4. Descemet'sche Membran.

Die Descemet'sche Membran hatte sich im Bereich von Defekten nach vorn aufgerollt. Eine Aufquellung der Rupturränder durch den freien Kontakt mit dem Kammerwasser bestand nicht. Strukturell unterschied sich die Membran nicht von der des chronischen Keratoconus. Auch elektronenmikroskopisch fanden sich keine Änderungen im strukturellen Aufbau der Membran. Auffallend war jedoch in einem Fall eine der Abb. 9 vergleichbare umschriebene Rarefizierung an der Außenseite (stromale Seite) der Membran. In diesem Bereich war die Descemet'sche Membran auf weniger als die Hälfte ihrer Dicke rarefiziert (Abb. 16).



Abb. 16: Umschriebene Rarefizierung der Descemet'schen Membran auf der stromalen Seite.

Im Bereich eines in Heilung begriffenen Defektes zeigte die Descemet'sche Membran zur Rupturfläche hin eine keilförmige Ausziehung mit unregelmäßigen Rändern an der stromalen Seite (Abb. 17).

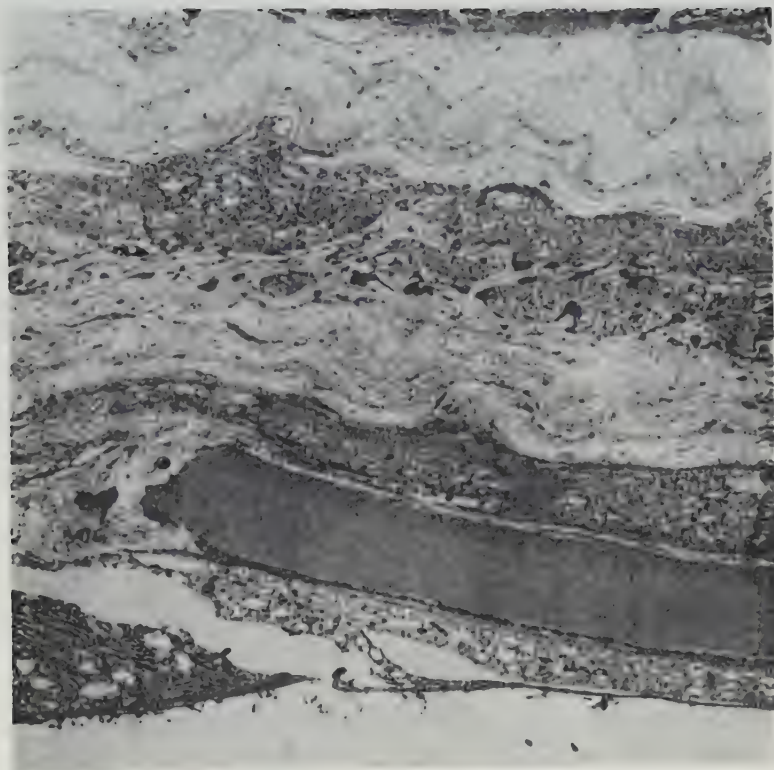


Abb. 17: Verheilender Defekt der Descemet'schen Membran
bei akutem Keratoconus mit ausgezogenem Riß-
rand.

5.2.5. Endothel.

An 3 Trepanaten wurde ein ausgesprochen abgeflachtes Endothel beobachtet; in einem Fall zeigten sich deutliche Vakuolen im Zytoplasma der Zellen, und zweimal bestand eine auffällige Eosinophilie im Zytoplasma. Unter den 35 Trepanaten mit akutem Keratoconus fanden sich nur 3, bei denen von einer Proliferation endothelartiger Zellen über dem von Fibroblasten ausgekleideten Defekt gesprochen werden konnte.

In einem Fall zeigten sich zwischen den proliferierenden Fibroblasten feine PAS-positive Einlagerungen. In diesem Fall bestand noch keine Überkleidung des Defektes mit Endothelzellen.

Bei einem Großteil fehlte das Endothel artefiziell, so daß es für die Beurteilung nicht zur Verfügung stand.

Histochemische Befunde.

Außer den im Epithel bereits beschriebenen Eisenablagerungen wurde in den übrigen Hornhautabschnitten kein Eisen nachgewiesen.

Amyloid fand sich ebensowenig wie Hyalin.

Mit der kolloidalen Eisenreaktion anfärbbare saure Mucopolysaccharide wurden regelmäßig im Bereich der sickerkissenartigen Stromaquellungen bei akutem Keratoconus und in Narbenarealen nachgewiesen. Immer wieder zeigten auch Keratozyten im Zytoplasma feintropfige, positiv anfärbbare Einschlüsse. Vereinzelt wurden solche Einschlüsse auch im Endothel gesehen.

Eine Grundsubstanzänderung, wie sie durch Änderung der Metachromasie bei der Kresylviolettfrärbung sich hätte darstellen können, wurde lediglich in Zonen akuter Stromaquellung gefunden.

Oxytalanfasern lagen regelmäßig in dem degenerativen subepithelialen Pannus und in Hornhautstromanarben. Zweimal wurden solche Fasern im abheilenden Defekt der Descemet'schen Membran bei akutem Keratoconus gesehen. In der Ebene der Basalmembran kamen Oxytalanfasern einmal in einem Trepanat bei chronischem Keratoconus vor.

7. Diskussion.

Amsler (1951) hat eine Klassifizierung nach Schweregraden des Keratoconus eingeführt. Unser Material besteht ausschließlich aus den Schweregraden 3 und 4 mit hochgradiger Verdünnung des Hornhautstromas, Hornhauttrübungen bzw. akuten Keratoconi. Biomikroskopisch sind bei Beginn des Keratoconus mit den subjektiven Beschwerden des Astigmatismus lediglich auffallend deutliche Hornhautnerven erkennbar. In der Folge tritt ein zunehmender Fleischer'scher Cornealring hinzu. Erst im weiteren Krankheitsverlauf werden sogenannte Keratoconusspaltlinien sichtbar. Trotz deutlicher Verdünnung des Hornhautstromas mit Vorwölbung des Kegels bleibt das gesamte Hornhautstroma zunächst klar, was dafür spricht, daß die symmetrische Anordnung der Kollagenfibrillen nicht gestört wird. Erst nach längerer Verlaufsdauer treten oberflächliche Stromatrübungen auf, die unter Umständen zu einer Unregelmäßigkeit der Hornhautoberfläche führen.

Histologische Untersuchungen von Trepanaten, die in der Regel spätere Stadien mit Stromatrübungen erfassen, betonen die ausgeprägten Veränderungen in den oberen Hornhautschichten (Literatur vgl. Einleitung) und lokalisieren die Primärveränderungen in die oberen Hornhautschichten einschließlich des Epithels. Nur einzelne Autoren richteten ihr Augenmerk auf die tiefen Hornhautschichten der Descemet'schen Membran und des Endothels (Salzmann 1908; Pau 1967; Pouliquen et al., 1970; Laing et al., 1979).

Das Material dieser Untersuchung entspricht den Angaben in der Literatur hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung, der möglichen Vererbbarkeit und den genetisch fixierten bzw. familiär gehäuft auftretenden Begleit-

erkrankungen (Laqua 1971, Hammerstein 1971, 1974, Maréchal-Courtois und Prijot 1974, Ginsberg 1977, Hallermann 1977).

Bei der makroskopischen Betrachtung der fixierten Hornhauttrepanate fiel gegenüber anderen Hornhautdystrophien und Hornhautdegenerationen eine verminderte Gewebefestigkeit auf, die von anderen Autoren nicht beschrieben wird.

Mikroskopisch entsprechen die Veränderungen des Epithels mit unregelmäßiger Zellschichtung und basalem Zellödem den Angaben von Chi et al. (1956). Der Befund einer auffallenden Mitosehäufigkeit des Epithels und intranukleären Vakuolenbildungen ähnlich geschwollenen Nukleolen sind von anderen Autoren nicht erwähnt worden. Sie könnten Ausdruck einer erhöhten Regenerationsleistung des Epithels sein. Pyknotische Zellen in der Epithelschicht, wie sie Chi et al. (1956) ebenfalls erwähnen, unterstützen diese Deutung. Daß das Tragen von Kontaktlinsen Mitursache für die Epithelveränderung darstellen könnte, erscheint eher unwahrscheinlich. Eine der Hauptindikationen für die Keratoplastik waren starke optische Trübungen bzw. derartig ausgeprägte Hornhautwölbungen, daß Haftsclalen nicht mehr getragen werden konnten. Die Basalmembran des Epithels zeigte im Gegensatz zu Chi et al. (1956) keine Einrisse; solche Einrisse müßten klinisch mit einer verminderten Haftung des Epithels einhergehen, die jedoch als rezidivierende Erosio corneae nicht vermehrt von diesen Patienten angegeben worden war. In diesem Material war lediglich vereinzelt eine Verbreiterung der Basalmembran auffallend. Ein positiver Nachweis von Oxytalanfasern in der Ebene der Basalmembran, wie sie Garner 1977 (persönliche Mitteilung) zu finden glaubte, bestand einmal und war damit vermutlich seltener als von Garner beobachtet. Die Epithelveränderungen sind so un-

charakteristisch, daß ein Deutungsversuch für die Entstehung des Keratoconus auf dem Boden der Freisetzung proteolytischer Enzyme durch abgestorbene Epithelzellen (Teng, 1963) unwahrscheinlich erscheint. Der Einfluß einer entzündlichen Komponente ließ sich ebenfalls nicht nachweisen; die Zahl der normalerweise im Epithel vorliegenden Rundzellen war nicht erhöht.

McTigue (1967) sah einen ersten morphologischen Störpunkt in der Verbindungsregion zwischen Bowman'scher Schicht und oberflächlichem Stroma. Die Tatsache, daß in einem kleineren Teil der untersuchten Trepanate keinerlei Defekte der Bowman'schen Membran erkennbar waren, spricht gegen eine Primärlokalisation der Erkrankung in diese Schichten. Auffallend war das Vordringen von Fibroblasten und Bindegewebe in Defektbildungen der Bowman'schen Membran. Das Bild unterschied sich grundsätzlich von äußeren Defektbildungen, z.B. nach oberflächlichen Hornhautfremdkörpern; solche posttraumatischen Defekte werden durch Verbreiterungen des Epithels ausgefüllt, ohne daß wesentliche Fibroblastenaktivitäten vorliegen. Im Rahmen entzündlicher Prozesse können umschriebene Fibroblastenproliferationen durch Lücken der Bowman'schen Membran unter das Epithel vorkommen. Das vordringende Bindegewebe hatte in einzelnen Fällen zu einem breiten subepithelialen Pannus geführt, der weder vaskularisiert noch entzündlich infiltriert war. Solche Defektbildungen mit Ausbildung eines subepithelialen degenerativen Pannus werden charakteristischerweise im Spätstadium anderer Hornhautdystrophien beobachtet, z.B. bei der Fuchs'schen Hornhautendotheldystrophie und der gittrigen Hornhautdystrophie.

Das Hornhautstroma unter der Bowman'schen Membran zeigt eine für den Keratoconus charakteristische Veränderung,

nämlich die stärkere Reduktion des Faseranteils gegenüber dem zellulären Anteil. Eine solche Stromararefizierung wird bei anderen Erkrankungen der Hornhaut nicht beobachtet. Sie ist für den Keratoconus geradezu charakteristisch und läßt an die Möglichkeit einer Stoffwechselstörung der ortsständigen Fibroblasten denken; dabei müßte eine erhöhte Kollagenabbaurate bzw. eine verminderte Kollagensyntheserate vorliegen. Der Vergleich der zentralen mit den peripheren Keratozyten zeigt auffallend häufig PAS-positive Granula im Zytoplasma der zentralen Keratozyten. Die in der kolloidalen Eisenreaktion nachgewiesenen sauren Mucopolysaccharide im Zytoplasma der Keratozyten könnten die Hypothese von Wollensack (1961) unterstützen, daß ganz allgemein eine Störung im Bereich der Mucopolysaccharide bestünde. Andererseits fanden sich Änderungen der Metachromasie des Hornhautstromas lediglich im Bereich bindegewebiger Narben bzw. des Kammerwassereinstroms bei akuten Keratoconi.

Die schon lange bekannte Häufung von akuten Keratoconi mit Trisomie 21 (Morbus Down) könnte als Ausdruck einer mesodermalen Erkrankung gedeutet werden. In diesem Zusammenhang ist die Beobachtung von Wollensack (1961) interessant, bei der 3 Patienten Kammerwinkelveränderungen im Sinne einer mesodermalen Anomalie zeigten, und bei der ein Patient ein Pseudoxanthoma elasticum aufwies. Andere in der Literatur erwähnte Bindegewebsstörungen, die mit Keratoconus einhergingen, waren eine Ektopia lentis, Aniridie, Microcornea und blaue Skleren (Duke-Elder 1965, Hyams et al. 1965, Göttinger et al. 1971, Laqua 1971). Unter den in der Literatur angegebenen Veränderungen in der Ebene des Endothels und der Descemet'schen Membran als mesodermale Strukturen findet sich der Hinweis auf eine Verbreiterung der Descemet'schen Membran ähnlich einer tiefen polymorphen Hornhautdystrophie (Gasset und

Zimmerman, 1974). Die Dicke der Descemet'schen Membran in diesem Material betrug im Mittel $4,4 \mu$; Hogan et al. (1971) geben die Dicke der Membran bei der Geburt mit $3 - 4 \mu$ und beim Erwachsenen mit $10 - 12 \mu$ an. Fine und Yanoff (1972) gaben eine Dicke von 5μ beim Kind und $8 - 10 \mu$ beim Erwachsenen an. Messungen der Dicke der Descemet'schen Membran beim Keratoconus sind in der Literatur nicht beschrieben. Der Befund der verringerten Dicke der Descemet'schen Membran bzw. die exzessive Ablagerung ähnlich der tiefen polymorphen Hornhautdystrophie weist auf eine mögliche Störung der Endothelzellen hin, was in den Rahmen der mesodermalen Erkrankungen passen könnte. Interessant ist jedoch, daß im Rahmen der mesodermalen Dysgenese bei Peters'scher Anomalie keine Häufungen von Keratoconi beschrieben wurden (Alkemade, 1969). Die elektronenmikroskopisch beobachtete schüsselförmige Aussparung an der Oberfläche der Descemet'schen Membran ist bisher nicht beschrieben worden. Ein Zusammenhang mit den in dieser Ebene zu suchenden sogenannten Keratoconusspaltlinien scheint möglich. Möglicherweise liegt in diesen Rarefizierungszone ein Ort verminderten Widerstandes vor; hierfür spricht die Rarefizierung der stromalen Fläche der Descemet'schen Membran in der Ebene einer Rupturstelle bei akutem Keratoconus.

Normalerweise ist die Struktur der Descemet'schen Membran von erheblicher Festigkeit; bei entzündlichen Einschlüssen des Hornhautstromas kann die Descemet'sche Membran relativ lange dem Widerstand des intraokularen Druckes entgegenstehen. Das Legen einer Naht durch die Descemet'sche Membran hindurch ist an einer normalen Hornhaut wegen dieser Festigkeit schwierig. Eine in ihrem Aufbau veränderte Descemet'sche Membran wie bei tiefer polymorpher Hornhautdystrophie kann mit Spontanrup-

turen bei normaler Hornhautstromadicke einhergehen (Rubenstein und Silverman, 1968).

Eindeutige morphologische Veränderungen des Endothels wurden in diesem Material nicht nachgewiesen; es bestand bei den Fällen mit chronischem Keratoconus lediglich eine gewisse Polymorphie und Rarefizierung. Die Endothelveränderungen im Rahmen des akuten Keratoconus können Ausdruck eines reaktiven Geschehens sein. Ungewöhnlich ist in diesem Zusammenhang jedoch eine Beobachtung von Pau (1967), wonach ein akuter Keratoconus bei intakter Descemet'scher Membran lediglich auf Grund eines Defektes in der Ebene des Endothels auftreten können soll.

Möglicherweise liegt die Ursache des Keratoconus in einer kombinierten Dysfunktion der zentralen Keratozyten und des zentralen Endothels. Die Oberflächenveränderungen mit Fragmentierungen der Bowman'schen Membran und degenerativer Pannusbildung sind dann als Sekundärveränderungen wie bei anderen Hornhautdystrophien zu deuten. Der Nachweis tiefer Narbenareale im Hornhautstroma muß an einen abgeheilten akuten Keratoconus denken lassen, bei dem der Defekt der Descemet'schen Membran von Fibroblasten überkleidet wird. Diese Fibroblasten könnten als Leitstruktur für die anschließende Endothelüberkleidung des Defektes dienen. Ob eine Transformation dieser Fibroblasten zu Endothelzellen möglich ist, kann nicht beantwortet werden. Die auffällige Häufung von Rundzellen im Bereich der sickerkissenartig aufgequollenen Hornhaut läßt daran denken, daß diese vermutlich aus dem Kammerwasser stammenden Zellelemente an den Vernarbungsvorgängen nach dem Eintritt des akuten Keratoconus beteiligt sind. Bemerkenswert erscheint darüberhinaus,

daß weder die Descemet'sche Membran noch die Bowman'sche Membran beim akuten Keratoconus an dem Quellungs-vorgang beteiligt sind.

Untersuchungen zur Kollagentypisierung bei chronischem und akutem Keratoconus müssen das Ausmaß der bindegewebigen Vernarbungen berücksichtigen. Biochemische Analysen müssen darüberhinaus auch den Lokalbefund der Descemet'schen Membran erfassen, die im Falle erheblicher Verdickung das Bild zusätzlich verfälschen kann.

Amyloidablagerungen, wie sie McPherson und Kiffney (1968) beschrieben haben, konnten nicht nachgewiesen werden. Lokale Ablagerungen von Amyloid im Rahmen eines degenerativen Pannus wären jedoch theoretisch möglich. Hierbei handelte es sich dann jedoch um eine Sekundärveränderung.

Zusammenfassung.

Anhand eines Patientenguts aus den Jahren 1974 - 1977, bestehend aus 98 Patienten, die sich wegen eines Keratoconus einer Keratoplastik unterzogen, wurden klinische und histologische Befunde erhoben. Bei den klinischen Aspekten wurden Altersverteilung, Krankheitsdauer, Geschlechtsverteilung, familiäre Disposition, Begleiterkrankungen, Form des Keratoconus, Behandlung und Komplikationen im Verlauf betrachtet. Der Häufigkeitsgipfel fand sich im 3. Lebensjahrzehnt; die meisten Patienten blickten auf eine Krankheitsdauer von weniger als 5 Jahren zurück, wiederum die Mehrzahl wurde innerhalb der ersten zwei Jahre operiert. Bei der Geschlechtsverteilung konnte ein leichtes Überwiegen der Männer festgestellt werden. Die chronische Form des Keratoconus trat weitaus häufiger auf. Eine familiäre Disposition ließ sich eindeutig nachweisen, und bei den Begleiterkrankungen standen genetisch fixierte (wie der Morbus Down) an der Spitze, gefolgt von Erkrankungen aus dem Atopie-Formenkreis. In den meisten Fällen trugen die Patienten zunächst Haftschalen, in zwei Fällen war eine Thermokauterisation durchgeführt worden, ehe man bei allen Patienten eine perforierende optische Keratoplastik durchführte. Unter den postoperativen Komplikationen spielten in geringer Zahl Gefäßeinsprossungen, Parenchymtrübungen und Immunreaktionen eine Rolle.

Makroskopisch fand sich bei den chronischen Keratoconi eine auffallend verminderte Gewebesfestigkeit in Form von Verwerfungen und Faltenbildungen. Mikroskopisch ließ sich folgendes beschreiben: Unregelmäßigkeit in der Zellschichtung des Epithels, Basalzellödeme, pyknotische Epithelien, Vakuolisierung der Basalzellkerne, auffallende Mitosehäufigkeit, lymphozytäre Zellelemente zwischen den Basalzellen.

len, eine auffallende Verdickung der Basalmembran, intrazelluläre Eisenablagerungen (Fleischer'scher Cornealring).

Korrelation zwischen Anordnung des Eisens und Alter oder Dauer der Erkrankung bestand weder für Vorhandensein noch Fehlen des Fleischer'schen Ringes. Die Befunde an der Bowman'schen Membran reichten von unauffälligem Aussehen über schmale Lückenbildungen bis zu weitgehendem oder, wie in einem Fall, völligem Fehlen. Im Bereich der Defekte fanden sich eine deutliche stromale Zellvermehrung, sowie PAS-positives Material am Boden der Defekte und unregelmäßige Verdünnung der Membran selbst. Außerdem waren in diesen Zonen die Epithelzellen auffallend zylindrisch und verstärkt anfärbbar.

Der immer über der Bowman'schen Membran liegende subepitheliale degenerative Pannus lag zum Teil über einer abgesenkten Bowman'schen Membran, so daß die Stromararefizierung durch ihn oft ausgeglichen wurde. In diesem Bereich ließen sich je nach Zelldichte mehr oder weniger stark saure Mucopolysaccharide und Oxytalanfasern anfärben.

Regelmäßig fand sich randwärts am Trepanat eine Stromaaufquellung mit Verwerfungen und eine deutliche Stromaverschmälerung im Kegelbereich. Der Faseranteil des Stromas schien stärker reduziert als der zelluläre Anteil. Vernarbungen und Fibroblasten waren nur im oberen Stromaanteil zu finden, nicht in den tieferen Schichten. Oberflächlich zeigte sich auch deutlicher Keratozytenreichtum. Die Kollagenfasern schienen elektronenmikroskopisch regelrecht. In den Keratozyten der zentralen Abschnitte sah man PAS-positive Granula. Die Hornhautnerven stellten sich verbreitert, aber morphologisch unverändert im Stroma dar. Eine Veränderung der Metachromasie der Stromagrundsubstanz fand sich nur in Narbenarealen. Zur Beurteilung der Descemet'schen Membran erfolgte eine photomikroskopische Dickenmessung. Die Veränderungen an der Descemet'schen Membran umfaßten Rarefizie-

rung, schüsselförmige Aussparungen (gefüllt mit Fibroblasten und Stromakollagen), sowie abgeheilte Defektbildungen nach Ruptur. Die Endothelzellen wiesen zum Teil deutliche Größenunterschiede auf und verhielten sich färbereichs unterschiedlich.

Bei den Trepanaten mit akutem Keratoconus waren die Unregelmäßigkeiten der Epitheldicke noch ausgeprägter. Neben einem basalen Zellödem bestand oft eine bullöse Veränderung mit Abhebung des Epithels. Selten fanden sich pyknotische Zellen oder vakuoläre Zelleinschlüsse, dagegen häufiger Rundzelleinlagerungen zwischen die basalen Zellen. Die Basalmembran schien verbreitert, einmal zeigte sich deutlich eine Leistenbildung. Auch hier sah man einen subepithelialen degenerativen Pannus und intrazelluläre Eisenablagerungen wie beim chronischen Keratoconus. Die Bowman'sche Membran zeichnete sich durch Defekte mit hier vorwiegend großen Lückenbildungen aus. Sie war dabei sowohl deutlich verschmälert als auch verdickt und am Boden der Defekte mit PAS-positivem Material angefüllt. Im Stroma ließen sich größtenteils noch Hohlraumbildungen mit sickerkissenartiger Imbibition und einigen histiozytenartigen Zellen und feinfädigem metachromatischem Material nachweisen. Über Defekten der Descemet'schen Membran und in den Auflockerungszonen fanden sich deutliche Fibroblastenproliferationen. Keratozytenuntergänge mit Freisetzung von PAS-positiven Granula kamen nur einmal vor. In Fällen mit weiter fortgeschrittener Heilung waren keine Hohlraumbildungen nachweisbar, sondern nur noch zelldichte Bezirke mit Fibroblastenansammlungen. Bei akuten Fällen bestanden häufiger echte Descemetfalten, die mit Fibroblasten angefüllt waren. Die Descemet'sche Membran selbst war meist nach vorne aufgerollt, ohne daß ihre Ränder dabei aufgequollen gewesen wären. Strukturell unterschied sie sich weder lichtmikro-

skopisch noch elektronenmikroskopisch von der Descemet'schen Membran, wie man sie bei den chronischen Fällen sehen konnte. Einmal fand sich elektronenmikroskopisch eine Verdünnung der Descemet'schen Membran um die Hälfte, mit stromawärts gerichteter keilförmiger Ausziehung an einer heilenden Rupturstelle.

Das Endothel war deutlich abgeflacht mit Vakuolenbildung und Eosinophilie. Über den Defekten der Descemet'schen Membran war es vereinzelt zu Proliferationen gekommen.

An histochemischen Befunden fanden sich, wie erwähnt, intraepithelial Eisen, saure Mucopolysaccharide im Bereich der sickerkissenartigen Aufquellungen. Eine Änderung der Metachromasie stellte sich nur in Quellungszone dar als Ausdruck einer Grundsubstanzänderung. Es fand sich kein Amyloid; Oxytalanfasern kamen nur im Narbengewebe vor.

Als Ursache des Keratoconus wird eine kombinierte Dysfunktion von zentralen Keratozyten und zentralem Endothel diskutiert, die oberflächlichen Hornhautveränderungen werden dagegen (im Gegensatz zu den meisten Autoren) als sekundäre Reaktion ähnlich anderen Hornhautdystrophien betrachtet. Die ausgeprägte Reduktion des Faseranteils gegenüber dem zellulären Anteil ist charakteristisch für den Keratoconus und legt die Möglichkeit einer Stoffwechselstörung nahe. Die zentralen Keratozyten zeigen auffallend häufig PAS-positive Granula. Änderungen der Metachromasie durch saure Mucopolysaccharide fanden sich nur im Bereich der Narben bzw. Hohlraumbildungen, so daß eine allgemeine Störung im Bereich der Mucopolysaccharide nicht bewiesen ist. Die Dicke der Descemet'schen Membran betrug bei uns im Mittel $4,4 \mu$ und liegt damit unter dem in der Literatur angegebenen Durchschnitt. Die verringerte Dicke bzw. die vermehrten Ablagerungen ähnlich der tiefen polymorphen Horn-

hautdystrophie werden als Ausdruck der Endothelzellstörung im Sinne einer mesodermalen Störung betrachtet. Schlüssel-förmige Defekte der Descemet'schen Membran wurden in der Literatur noch nicht beschrieben; sie könnten den Ort des verminderten Widerstandes beim akuten Keratoconus darstellen. Die morphologischen Endothelveränderungen bestehen in Polymorphie und Rarefizierung.

Quantitative Analysen der Kollagenveränderungen an Trepanten von Keratoconuspatienten werden nur dann einen Beitrag zur Genese dieser unklaren Erkrankung leisten können, wenn narbenfreie Hornhäute untersucht werden, und der Grad der Veränderungen der Descemet'schen Membran mit eingeht. Nach den vorgelegten Befunden erscheint eine biochemische Analyse der Kollagen-Synthese- und Abbauraten an Keratozyten und Endothelzellen mehr Aussicht auf Erfolg zu haben, als eine Kollagentypisierung.

Literatur:

- ALKEMADE, P. PH.: Dysgenesis mesodermalis of the iris and the cornea.
Van Gorcum, Assen, Netherlands (1969)
- AMSLER, M.: Le k ratoc ne fruste.
Bull. Mém. Soc. Ophtal. fr. 50:
100 - 114 (1937)
- AMSLER, M.: Le k ratoc ne fruste au Javal.
Ophthalmologica Basel 96:
77 - 83 (1938)
- AMSLER, M.:  ber Keratoconus.
Ber. dtsh. Ophtal. Ges. 52:
56 - 63 (1938)
- AMSLER, M.: La notion du k ratoc ne.
Bull. M m. Soc. Ophtal. fr. 64:
272 - 276 (1951)
- BUDDECKE, E.,
WOLLENSACK, J.: Acid mucopolysaccharides and glyco-
proteins of the human cornea in de-
pendence on age and in keratoconus.
Graefe's Arch. Ophtal. 171:
105 - 120 (1966)
- CHI, H.H.,
KATZIN, H.M.,
TENG, C.C.: Histopathology of keratoconus.
Amer. J. Ophtal. 42: 847 - 860 (1956)
- DUKE-ELDER, S.,
WYBAR, K.: System of ophthalmology. The anatomy
of the visual system. Bd. 3: 109,
H. Kimpton, London (1961)
- DUKE-ELDER, S.,
LEIGH, A.: System of ophthalmology. Diseases of
the outer eye. Cornea and sclera.
Bd. 8, Teil 2: 604 - 632,
H. Kimpton, London (1965)
- DUKE-ELDER, S.,
LEIGH, A.: System of ophthalmology. Diseases of
the outer eye. Cornea and sclera.
Bd. 8, Teil 2: 964 - 974, H. Kimpton,
London (1965)
- ERDMANN, P.: Ein Beitrag zur pathologischen Anato-
mie des Keratoconus.
Graefe's Arch. Ophtal. 75: 88 (1910)

- FANTA, H.: Akuter Keratoconus.
Ber. dtsch. Ophthal. Ges. 71:
46 - 51 (1971)
- FINE, B.S.,
YANOFF, M.: Ocular histology. A text and atlas.
S. 150, 154, Harper & Row, New York,
Evanston, San Francisco, London (1972)
- FLEISCHER, B.: Beitrag zur Klinik des Keratoconus.
Knapp Arch. f. Augenheilk. 74:
110 - 123 (1913)
- FULLMER, H.M.,
LILLIE, R.: The oxytalan fibre, a previously un-
described connective tissue fibre.
J. Histochemistry 6: 425 - 430 (1965)
- GARNER, A.: Persönl. Mitteilung (1977)
- GASSET, A.R.,
ZIMMERMAN, T.J.: Posterior polymorphous dystrophy
associated with keratoconus.
Amer. J. Ophthal. 78: 535 - 537 (1974)
- GINSBERG, J.,
BOFINGER, M.K.,
ROUSH, J.R.: Pathologic features of the eye in
Down's syndrome with relationship to
other chromosomal anomalies.
Amer. J. Ophthal. 83: 874 - 880 (1977)
- GÜTTINGER, W.,
AUBÜCK, L.: Elektronenmikroskopische Befunde bei
Keratoconus.
Klin. Mbl. Augenheilk. 157: 762 - 772
(1970)
- GÜTTINGER, W.,
AUBÜCK, L.,
SCHESCHY, H.: Akuter Keratoconus bei Mikrocorneae.
Ber. dtsch. Ophthal. Ges. 71:
77 - 84 (1971)
- HALLERMANN, W.,
WILSON, E.J.: Genetische Betrachtungen über den
Keratoconus.
Klin. Mbl. Augenheilk. 170:
906 - 908 (1977)
- HAMMERSTEIN, W.: Die Bedeutung der Geschlechtsverhältnis-
se für die Ermittlung des x-chromosalen
Erbganges, dargestellt am Krankheits-
bild des Keratoconus.
Klin. Mbl. Augenheilk. 159:
602 - 608 (1971)
- HAMMERSTEIN, W.: Zur Genetik des Keratoconus.
Graefe's Arch. Ophthal. 190:
293 - 308 (1974)

- HERVOUET, F.: Anatomie pathologique du k ratoc ne.
Arch. Ophtal. Paris 18: 431 - 442 (1958)
- HERVOUET, F.: Nouvelle contribution à l'anatomie
pathologique du k ratoc ne.
Bull. Mém. Soc. Ophtal. fr. 80:
78 - 85 (1967)
- HIRSCHBERG, J.: Wörterbuch der Augenheilkunde, S. 17
Veit, Leipzig (1887)
- HOGAN, M.J.,
ZIMMERMAN, L.E.: Ophthalmic Pathology, S. 330 - 332
W.B. Saunders, Philadelphia, London
(1962)
- HOGAN, M.J.,
ALVARADO, J.,
WEDDELL, J.: Histology of the human eye. S. 94,
W. B. Saunders, Philadelphia, London,
Toronto (1971)
- HYAMS, S.W.,
DAR, H.,
NEUMANN, E.: Blue sclerae and keratoglobus.
Brit. J. Ophthal. 53: 53 - 58 (1969)
- JAKUS, M.A.: In G.K. Smelser (Hrsgb.): The structure
of the eye. S. 343 - 366.
Academic Press, New York (1961)
- KELEMEN, J.: Methode zur Imprägnation des Nerven-
gewebes in Gefrier-, Paraffin- und
Celloidinschnitten. (Der Nachweis der
Achsenzylinder).
Acta Neuropathologica 4: 431 - 435 (1965)
- LAING, R.A.,
SANDSTROM, M.M.,
BERROSPI, A.R.,
LEIBOWITZ, H.M.: The human corneal endothelium in kera-
toconus. A specular microscopic study.
Arch. Ophthal. 97: 1867 - 1868 (1979)
- LAQUA, H.: Hereditäre Erkrankungen beim Kerato-
conus.
Klin. Mbl. Augenheilk. 159:
609 - 618 (1971)
- LUNA, L.G.: Manual of histologic staining methods
of the Armed Forces Institute of Patho-
logy. Mc Graw-Hill, New York, Toronto,
London, Sydney (1968)
- MARECHAL-COURTOIS,
Ch., PRIJOT, E.: Le k ratoc ne.
Arch. Ophtal. (Paris) 34:
133 - 141 (1974)

- MC PHERSON, S.D.,
KIFFNEY, TH.: Some histologic findings in keratoconus.
Arch. Ophthal. 79: 669 - 673 (1969)
- MC TIGUE, J.W.: The human cornea: a light and electron microscopic study of the normal cornea and its alterations in various dystrophies.
Trans. Amer. Soc. Ophthal. 65: 591 - 603, 617 - 633 (1967)
- NASH, I.S.,
GREENE, P.R.,
FOSTER, CH.S.: Mechanical properties of keratoconus vs. normal corneas.
ARVO-Meeting, Sarasota (1979)
- NEUBAUER: Erste Erfahrungen mit dem Hornhaut-endothelmikroskop.
Bayer. Ophthal. Ges., Erlangen (1979)
- PAU, H.: Histologische Befunde beim Keratoconus.
Graefe's Arch. Ophthal. 172: 48 - 56 (1967)
- PATAA, C.,
JOYON, L.,
ROUCHER, F.: Ultra-structure du k ratoc ne.
Arch. Ophtal. (Paris) 30: 403 - 418 (1970)
- POULIQUEN, Y.,
FAURE, J.P.,
LIMON, S.,
BISSON, J.: Les dépôts extracellulaires du stroma cornéen dans le k ratoc ne. Etude au microscope électronique.
Arch. Ophtal. (Paris) 28: 283 - 294 (1968)
- POULIQUEN, Y.,
GRAF, B.,
KOZAK DE, Y.,
BISSON, J.,
FAURE, J.P.: Etude morphologique et biochimique du k ratoc ne.
I. Morphologie.
Arch. Ophtal. (Paris) 30: 497 - 532 (1970)
- POULIQUEN, Y.,
GRAF, B.,
FRONIN, M.A.,
FAURE, J.P.,
ROBERT, L.,
JUNQUA, S.: Essai d'interprétation des lésions histologiques et ultrastructurales de la cornée dans le k ratoc ne.
Ber. dtsh. Ophthal. Ges. 71: 52 - 57 (1971)
- POULIQUEN, Y.,
GRAF, B.,
HAMADA, R.: Les fibrocytes dans le k ratoc ne. Aspect morphologique et modifications de l'espace extracellulaire. Etude en microscopie optique et électronique.
Arch. Ophtal. (Paris) 32: 571 - 586 (1972)

- POULIQUEN, Y.,
CHAUVAUD, D.,
SALVOLDELLI, M.: Kêratocône aigu. Une étude ultra-
structurale.
J. Fr. Ophtal. 1: 111 - 118 (1978)
- ROBERT, L.,
SCHILLINGER, G.,
MOEZAR, M.,
JUNQUA, S.,
MOEZAR, E.: Etude biochimique du kêratocône,
Bd. II.
Arch. Ophtal. (Paris) 30:
590 - 608 (1970)
- ROMEIS, B.: Mikroskopische Technik.
16. Auflage, R. Oldenbourg,
München-Wien (1968)
- RUBEN, M.,
COLEBROOK, E.,
GUILLON, M.: Keraatoconus, keratoplasty, thickness
and endothelial morphology.
Brit. J. Ophtal. 63: 790 - 793 (1979)
- RUBENSTEIN, R.A.,
SILVERMAN, J.J.: Hereditary deep dystrophy of the
cornea associated with glaucoma and
ruptures in Descemet's membrane.
Arch. Ophtal. 79: 123 (1968)
- RUETE, C.G.T.: Lehrbuch der Ophthalmologie für Ärzte
und Studierende. S. 429 - 431,
F. Vieweg, Braunschweig (1845)
- SALZMANN, M.: Anatomie und Histologie des mensch-
lichen Augapfels im Normalzustande -
seine Entwicklung und sein Altern.
S. 39, Deuticke, Leipzig, Wien (1912)
- SLUSHER, M.M.,
LAIBSON, P.R.,
MULBERGER, R.D.: Acute keratoconus in Down's syndrome.
Amer. J. Ophtal. 66:
1137 - 1143 (1968)
- STONE, D.L.,
KENYON, K.R.,
STARK, W.J.: Ultrastructure of keratoconus with
healed hydrops.
Amer. J. Ophtal. 82:
450 - 458 (1976)
- TENG, C.C.: Electron microscopic study of the
pathology of keratoconus.
Amer. J. Ophtal. 55:
18 - 47 (1963)
- TERRY, T.L.,
CHISHOLM, J.F.: Studies on keratoconus relative to
the effect of prolonged application of
pressure.
Amer. J. Ophtal. 23,
1089 - 1112 (1940)

- THOMAS, C.I.: The Cornea. VI. Congenital Anomalies, S. 233 - 244
VIII. Pigment Deposits. S. 378 - 379
XVI. Corneal lesions resulting from generalized metabolic disturbances. S. 679 - 680.
Charles C. Thomas, Springfield, Ill. (1955)
- UHTHOFF, W.: Weitere klinische und anatomische Beiträge zum Keratoconus.
Klin. Mbl. Augenheilk. 56, 385 - 400 (1916)
- VOGT, A.: Atlas der Spaltlampenmikroskopie des lebenden Auges. S. 47
Springer, Berlin (1921)
- WOLLENSACK, J.: Zur Klinik, pathologischen Anatomie, Histochemie und Genetik des Keratoconus.
Ber. dtsh. Ophthal. Ges. 61: 211 - 215 (1961)
- WOLTER, J.R.,
HENDERSON, J.W.,
CLAHASSEY, E.G.: Ruptures of Descemet's membrane in keratoconus causing acute hydrops and posterior keratoconus.
Amer. J. Ophthal. 63: 1689 - 1692 (1967)
- YANOFF, M.,
FINE, B.S.: Ocular pathology. S. 306 - 308
Harper & Row, Hagerstown, Maryland.
New York, Evanston, San Francisco, London (1975)

Für die Vergabe des Themas,
die hilfreichen Anregungen und
die konstruktive Kritik
danke ich Herrn Priv.-Doz. Dr. med. F. H. Stefani.

Danken möchte ich auch Herrn Prof. Dr. med. O.-E.
Lund, der die Durchführung der Arbeit durch seine
Unterstützung ermöglichte.

Lebenslauf

Am 1. November 1953 wurde ich als Tochter des Arztes Dr. med. Hans Zorn und seiner Frau Dr. med. Waltraud Zorn, geborene Baranek, in Berlin-Friedrichshain geboren.

1957 wurde die Ehe meiner Eltern geschieden, und ich wurde meiner Mutter zugesprochen. 1958 heiratete meine Mutter in zweiter Ehe den Arzt Dr. med. Werner Nowak, der mich 1964 adoptierte.

Von 1960 - 1961 besuchte ich die Volksschule in Berlin-Hessenwinkel. 1961 flüchteten meine Eltern mit mir aus der DDR und übersiedelten nach Wiesbaden, wo ich von 1961 - 1962 die Richard-Wagner-Schule besuchte. Nach der Umsiedlung nach Augsburg besuchte ich von 1962 - 1964 die Volksschule in Neusäß bei Augsburg.

1964 wechselte ich an das Humanistische Gymnasium St. Anna zu Augsburg, wo ich 1973 das Abitur am neusprachlichen Zweig absolvierte.

Vom Wintersemester 1973/74 bis zum Wintersemester 1979/80 war ich an der Ludwig-Maximilians-Universität München immatrikuliert. 1975 legte ich die Ärztliche Vorprüfung ab, 1976 den ersten Teil der Ärztlichen Prüfung, 1978 den zweiten Teil und im Oktober und November 1979 den dritten Teil der Ärztlichen Prüfung.

Ich bin katholischer Konfession und ledig.

